



Santé
Canada

Health
Canada

*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Décision d'homologation

RD2014-02

2-méthyl-4-isothiazoline- 3-one

(also available in English)

Le 6 mars 2014

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0916 (imprimée)
1925-0924 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-25/2014-02F (publication imprimée)
H113-25/2014-02F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2014

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision d'homologation concernant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one	1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada	1
2-méthyl-4-isothiazoline-3-one	2
Considérations relatives à la santé	2
Résidus dans l'eau et les aliments	3
Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels	4
Risques pour les travailleurs du secteur secondaire	4
Considérations relatives à l'environnement	5
Considérations relatives à la valeur	5
Mesures de réduction des risques	6
Autres renseignements.....	6
Annexe I Commentaires et réponses	7

Décision d'homologation concernant la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, des produits énumérés ci-dessous, qui contiennent de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one comme matière active de qualité technique, et qui sont destinés à être utilisés comme agent de préservation dans les peintures, les enduits, les fluides pour le travail des métaux, les produits d'entretien ménager et les micelles polymériques : il s'agit du microbicide technique Kordek 573T ainsi que des microbicides à usage industriel Kordek 573F, Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne posent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

L'homologation de ces produits a d'abord été proposée dans un document de consultation¹ de la série Projet de décision d'homologation, le PRD2011-02 intitulé *2-méthyl-4-isothiazoline-3-one*. Le présent document de décision d'homologation² décrit cette étape du processus réglementaire employé par l'ARLA au sujet de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et résume sa décision ainsi que les motifs qui la justifient. L'annexe I présente les commentaires qu'a reçus l'ARLA pendant la période de consultation et les réponses qu'elle y a apportées. La présente décision est conforme à celle qui a été proposée dans le PRD2011-02.

Pour obtenir des précisions sur le contenu de la présente décision d'homologation, veuillez consulter le PRD2011-02, qui contient une évaluation détaillée des renseignements présentés à l'appui de l'homologation.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement découlant de l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques pour la santé ou l'environnement sont considérés comme acceptables³ s'il existe une certitude raisonnable que leur utilisation et l'exposition à ceux-ci ne causeront aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement, dans les conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur⁴

¹ « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

² « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

³ « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

⁴ « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, les organismes les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

2-méthyl-4-isothiazoline-3-one

Le composé 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est une nouvelle matière active dont l'utilisation est proposée comme agent de préservation dans des contenants. Il est destiné à prévenir l'altération bactérienne lorsqu'il est ajouté aux formulations de micelles polymériques, boues minérales, peintures, détergents, agents nettoyants et produits à polir, de même qu'en tant qu'agent de préservation à ajouter aux fluides pour le travail des métaux. La matière active est un biocide à large spectre qui agit en perturbant le métabolisme microbien. Même si l'utilisation de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one en association avec de la 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est déjà homologuée en tant que produit du système intégré pour la préservation en contenant d'un certain nombre de matériaux, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one utilisée seule constitue une nouvelle matière active.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one nuise à la santé si elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est possible au cours de la manipulation ou de l'application des produits qui en contiennent, ou par contact avec des matériaux traités avec le produit utilisé comme agent de préservation. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA prend en compte deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les personnes peuvent être exposées. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sujets les plus sensibles des populations humaines (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses nettement inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles à l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé pouvant découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles la population humaine est normalement exposée lorsque les produits contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est très toxique en doses aiguës par les voies orale et cutanée et modérément toxique en doses aiguës par inhalation. De plus, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est corrosive pour les yeux et la peau et elle cause une réaction cutanée allergique. Par conséquent, les mises en garde « DANGER – POISON », « CORROSIF POUR LES YEUX ET LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'étiquette. Les préparations commerciales contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et dont la toxicité en doses aiguës est similaire doivent aussi présenter les mêmes mises en garde sur leur étiquette.

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne cause pas le cancer chez les animaux, et il est peu probable qu'elle altère le matériel génétique. Rien n'indique que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one soit dommageable pour le système nerveux, et les effets nocifs sur le système immunitaire sont peu préoccupants. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'entraîne aucune anomalie congénitale chez les animaux. Toutefois, elle a des effets sur le poids corporel, le gain en poids corporel et la consommation alimentaire. Elle cause aussi une irritation au site de contact (peau, estomac ou cavité nasale et poumons) et modifie légèrement les paramètres sanguins.

L'administration de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one à des lapines gravides a causé des effets graves (augmentation du nombre de pertes d'embryons ou de fœtus observée au cours d'une étude de toxicité sur le plan du développement) à des doses toxiques pour les mères. Les études de toxicité pour la reproduction réalisées chez le rat mettent en évidence des changements affectant le poids de certains organes, un retard de maturation sexuelle et de légères diminutions du nombre de naissances vivantes à des doses toxiques pour les mères. Dans le cadre de l'évaluation des risques, on tient compte de ces effets lorsqu'il s'agit de déterminer le degré acceptable d'exposition humaine à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one.

L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que le degré d'exposition humaine soit bien inférieur à la dose la plus faible ayant produit ces effets dans les essais sur les animaux.

Résidus dans l'eau et les aliments

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'ayant pas été proposée pour un usage alimentaire, aucune analyse des résidus dans les aliments n'est requise.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Le risque estimatif d'une exposition autre que professionnelle n'est pas préoccupant.

Les conclusions d'une évaluation quantitative du risque chez des particuliers utilisant des peintures et agents nettoyants contenant les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indiquent que le risque n'est pas préoccupant.

Risques pour les travailleurs du secteur secondaire

Le risque estimatif pour les travailleurs du secteur secondaire n'est pas préoccupant.

Les travailleurs du secteur secondaire qui manipulent des peintures, des agents nettoyants ou des fluides pour le travail des métaux peuvent être exposés à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one par contact cutané direct ou par inhalation.

Les résultats des évaluations quantitatives du risque réalisées chez des travailleurs qui manipulent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indiquent que le risque professionnel lié à la manipulation de peintures, d'agents nettoyants ou de fluides pour le travail des métaux contenant de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one n'est pas préoccupant.

Risques professionnels liés à la manipulation des microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10

Les risques professionnels ne soulèvent pas de préoccupations lorsque les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective, qui prévoit des mesures de protection.

Une évaluation quantitative du risque réalisée chez des travailleurs qui manipulent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 indique que le risque pour ces travailleurs n'est pas préoccupant, pourvu que ces produits soient utilisés conformément au mode d'emploi de leur étiquette respective.

Les travailleurs qui mélangent et chargent les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 peuvent être exposés à la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one par contact direct avec la peau ou par inhalation. Par conséquent, l'étiquette de ces produits doit préciser que les travailleurs qui accomplissent ces activités doivent revêtir une combinaison par-dessus un vêtement à manches longues et un pantalon ainsi que des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures résistant aux produits chimiques et un masque respiratoire complet approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one pénètre dans l'environnement?

La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est une matière active qui entre dans la composition d'un certain nombre de préparations commerciales utilisées comme agents de préservation des matériaux dans les peintures, enduits, fluides pour le travail des métaux, produits d'entretien ménager et micelles polymériques. D'après le profil d'emploi proposé, l'exposition des organismes terrestres et aquatiques devrait être minime. La 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et ses quatre principaux produits de transformation font partie des substances non persistantes à légèrement persistantes en sols aérobies. Des études en laboratoire indiquent que la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one est stable à l'hydrolyse. Toutefois, compte tenu de sa structure chimique et de sa faible concentration dans les produits utilisés, elle serait sujette à l'altération microbienne en milieu aquatique (y compris dans les systèmes eau-sédiments), entraînant ainsi des concentrations négligeables dans les plans d'eau. De plus, en raison d'un temps de dissipation rapide dans le sol, les concentrations de 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one dans les eaux souterraines devraient être faibles.

D'après le profil d'emploi proposé, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one ne devrait pas présenter de risque pour les mammifères sauvages, les oiseaux, les invertébrés et les poissons d'eau douce ou marins, les amphibiens, les algues et les végétaux aquatiques ou terrestres.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one et de ses préparations commerciales, soit les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10?

En tant que biocide à large spectre d'activité, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one agit en inhibant la croissance des microorganismes putréfiants dans un certain nombre de matériaux à base d'eau.

Lorsqu'elles sont utilisées conformément à leur mode d'emploi, les préparations commerciales, c'est-à-dire les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10 incorporées dans le contenant de la formulation de matériaux à base d'eau, peuvent fournir une protection efficace. Ces préparations commerciales, une fois ajoutées aux micelles polymériques, fluides pour le travail des métaux, boues minérales, peintures, détergents, agents nettoyants et produits à polir, à raison de 25 à 150 parties par million de matière active, ont fourni une protection efficace contre un large éventail de bactéries, moisissures et levures. En l'absence d'agents de préservation, ces matériaux étaient sujets à une prolifération bactérienne importante parfois responsable de mauvaises odeurs, d'une décoloration, de changements au niveau du pH et d'une déstabilisation de la formulation du produit. Des données ont été fournies pour un certain nombre de matériaux, comme les fluides pour le travail des métaux et les peintures, dans lesquels des bactéries putréfiantes peuvent s'introduire à plusieurs reprises au cours de la durée de vie du produit (entre le moment où le contenant est ouvert et celui où il est refermé). Ces données démontrent que les préparations commerciales continuent d'assurer une

protection efficace contre de multiples inoculations. Même si, à l'heure actuelle, il existe différentes matières actives dont les utilisations sont homologuées comme agents de préservation à incorporer dans le contenant de la formulation de matériaux propices à la croissance bactérienne, la 2-méthyl-4-isothiazoline-3-one constitue une solution de rechange qui pourrait remédier à certains problèmes liés aux coûts, à la disponibilité ou à la résistance microbienne.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur le contenant des pesticides homologués fournit un mode d'emploi qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées aux étiquettes des microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 et Neolone M-10 en vue de réduire les risques relevés au cours de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Toute personne qui manipule les microbicides industriels Kordek LX 5000, Kordek MLX, Rocima 550 ou Neolone M-10 en milieu professionnel doit porter l'équipement de protection individuelle complet décrit sur l'étiquette.

Environnement

L'étiquette doit comporter des mises en garde sur la toxicité des produits pour les organismes aquatiques.

Autres renseignements

Toute personne peut consulter, sur demande, les données d'essai (citées dans le PRD2011-02) à l'appui de la décision d'homologation dans la salle de lecture de l'ARLA, située à Ottawa. Pour des précisions, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA par téléphone au 1-800-267-6315 ou par courrier électronique à pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca.

Toute personne peut déposer un avis d'opposition⁵ concernant la décision d'homologation dans les 60 jours suivant sa date de publication. Pour en savoir davantage sur les motifs d'un tel avis (l'opposition doit reposer sur un fondement scientifique), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (sous la rubrique « Demander l'examen d'une décision », santecanada.gc.ca/arla) ou communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

⁵ Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Annexe I Commentaires et réponses

Toxicité à doses répétées

1) Le demandeur a fait remarquer que, comme plusieurs des critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques sont fondés sur des études menées avec un mélange CMIT-MIT (Kathon), une plus grande attention devrait être accordée à la toxicité et à la réactivité supérieures de la CMIT par rapport à celles de la MIT (Kordek). Le demandeur a aussi souligné que la toxicité de la CMIT est principalement liée à l'irritation au site de contact, qui est selon lui non représentative d'une toxicité systémique.

Réponse : Pour un grand nombre de codes de données (CODO), le demandeur a choisi de se fonder sur des données toxicologiques tirées de la base de données sur Kathon. La réactivité supérieure de la CMIT est une des principales raisons pour lesquelles l'utilisation de ces données a été jugée acceptable. De plus, l'ARLA ne croit pas que la toxicité se limitait à une irritation locale; elle a noté une toxicité systémique dans les études toxicologiques concernant aussi bien Kathon que Kordek (voir ci-dessous).

2) Le demandeur a indiqué que rien ne démontrait l'existence d'une toxicité systémique dans les études de 90 jours concernant la MIT chez le rat (eau potable) ou chez le chien (alimentation). Le demandeur considère que la diminution de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments est secondaire à la diminution de la consommation d'eau et que les autres changements observés, notamment en ce qui concerne les paramètres biochimiques et hématologiques, sont négligeables, voire non nocifs.

Réponse : L'ARLA a noté des effets systémiques dans ces études de 90 jours chez le rat (exposition par la consommation d'eau potable) et chez le chien (exposition par le régime alimentaire). Chez le rat, ces effets comprenaient l'altération du poids corporel et de la prise de poids corporel, la diminution de la consommation d'aliments et d'eau et la baisse des taux plasmatiques de bilirubine et de glucose. Habituellement, les effets sur le poids corporel et sur la prise de poids corporel sont parmi les indicateurs les plus sensibles de la toxicité. Pour que ces observations ne soient plus considérées que comme secondaires à la diminution de la consommation d'eau, une justification scientifique solide, appuyée sur des données probantes, devra être présentée à cet effet. Chez le chien (exclusion faite des points soulevés ci-dessous), on a aussi observé une diminution du poids corporel, de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments. La présence d'effets touchant le poids corporel dans une étude portant sur l'alimentation (par opposition à une étude sur la consommation d'eau) vient appuyer davantage l'idée que les effets sont un effet toxique primaire de la MIT. Le taux de calcium a aussi diminué chez le chien.

L'ARLA convient que certaines des observations hématologiques réalisées dans ces études de 90 jours ne sont pas assez importantes pour être considérées comme nocives. Par exemple, dans l'étude chez le rat, les effets sur les érythrocytes, sur l'hémoglobine et sur l'hématocrite ont été jugés comme étant liés au traitement, mais non nocifs. Cependant, dans l'étude chez le chien, les érythrocytes, l'hémoglobine et l'hématocrite ont tous diminué d'environ 10 %. Ces diminutions sont considérées comme biologiquement pertinentes et nocives, et par le fait même, comme des preuves supplémentaires d'une toxicité systémique.

3) Selon le demandeur, les observations obtenues à partir des études de 3 et de 24 mois sur l'administration à des rats de Kathon dans l'eau potable se limitaient essentiellement à l'irritation locale, et tous les signes de toxicité systémique ont été considérés comme étant secondaires à la diminution de la consommation d'eau. Le demandeur a aussi indiqué qu'il ne convient pas d'exprimer les critères d'effet pour l'irritation en mg/kg p.c./jour dans les analyses du risque de toxicité systémique.

Réponse : L'ARLA ne partage pas l'avis selon lequel les études de 3 et de 24 mois sur l'administration de Kathon dans l'eau potable n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité systémique. Dans l'étude de 24 mois, on a observé, aux doses moyennes et élevées, des effets sur le poids corporel, sur la prise de poids corporel et sur la consommation d'aliments qui ne peuvent pas être considérés comme secondaires à la diminution de la consommation d'eau en l'absence d'une justification scientifique solide à cet effet. L'étude de 3 mois sur l'administration de Kathon a aussi fait ressortir une toxicité systémique (notamment des effets sur le poids corporel, des modifications biochimiques, l'altération du poids du foie et des reins, de même que l'irritation de l'estomac). Il n'a pas été jugé nécessaire de commenter davantage la pertinence d'utiliser un critère d'effet pour l'irritation afin d'évaluer le risque de toxicité systémique, car l'ARLA considère que les observations de ces études révèlent l'existence d'une toxicité systémique.

4) Le demandeur a laissé entendre que, comme la CMIT est relativement plus toxique que la MIT, une réduction du facteur d'incertitude global devrait être envisagée lorsque des données concernant la CMIT sont utilisées pour l'évaluation des risques liés à la MIT.

Réponse : Comme il est indiqué précédemment, le fait qu'il y a des preuves à l'appui de la toxicité relativement supérieure de Kathon (qui contient de la CMIT) comparativement à la MIT constitue la principale raison pour laquelle on a accepté l'utilisation des données toxicologiques sur Kathon pour compléter la base de données sur la MIT. De plus, la toxicité supérieure de la CMIT ne peut pas justifier la réduction des facteurs d'incertitude dans l'évaluation des risques. En effet, l'utilisation de données concernant un autre produit introduit un degré d'incertitude, puisque la gamme complète des études nécessaires sur le produit chimique d'intérêt n'est pas disponible. Par ailleurs, bon nombre des études dont on disposait ont fait ressortir certaines différences entre les deux composés (Kathon et Kordek) sur le plan de la toxicité, notamment en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. Enfin, certaines données sur la toxicité aiguë indiquent que la différence relative de toxicité entre la CMIT et la MIT pourrait varier selon la voie d'exposition.

Étude de 90 jours chez le chien

5) Le demandeur n'était pas d'accord avec la décision de l'ARLA de ne pas prendre en considération les données de l'étude chez le chien de 2004 menée avec Kordek. Il a aussi fait remarquer que la récupération analytique de la MIT par la voie alimentaire ne constituait un problème qu'à la plus faible concentration mise à l'essai (taux de récupération de 74 %) et que la dose la plus faible n'avait joué aucun rôle dans l'établissement de la dose sans effet nocif observé (DSENO) de l'étude.

Réponse : L'ARLA souhaite rappeler que les données de l'étude chez le chien de 2004 ont bel et bien été prises en considération pendant l'examen, mais que l'étude a été jugée inacceptable. De plus, le taux de récupération indiqué de 74 % n'est pas la raison pour laquelle l'ARLA a jugé l'étude inacceptable. L'ARLA avait plutôt des réserves au sujet des protocoles ayant servi à déterminer le taux de récupération, dans lesquels elle a entre autres noté des erreurs mathématiques et des divergences dans les volumes utilisés. De plus, les données brutes présentées dans le rapport étaient insuffisantes pour confirmer la validation de la dose, alors qu'il s'agit d'un volet critique de toute étude. Comme la MIT a la capacité de se lier à des protéines, il était important de quantifier les matières récupérées par voie alimentaire. L'ARLA a fait part de ses préoccupations au demandeur. Bien que le demandeur ait fini par présenter un rapport modifié pour éliminer ces préoccupations, le rapport a été présenté longtemps après la date de publication du présent Projet de décision d'homologation; l'étude n'était donc plus acceptable à cette date. Il importe de noter que, en fin de compte, l'étude a été jugée non essentielle à l'évaluation globale des risques.

Toxicité par inhalation

6) Le demandeur a indiqué que les effets observés dans l'étude de 90 jours par inhalation correspondaient tous à une irritation par contact localisée dans les voies respiratoires et que les observations concernant la dose maximale (y compris les effets sur la rate, sur le taux de protéines sériques et sur la prise de poids corporel) étaient secondaires à cette irritation locale.

Réponse : L'ensemble de la base de données montre des diminutions du poids corporel qui, comme il a été expliqué ci-dessus, ne sont pas considérées comme un effet secondaire de la MIT ni du mélange CMIT-MIT.

7) Le demandeur a laissé entendre que l'utilisation des données sur l'inhalation de Kathon en remplacement de la MIT est très prudente, car la présence de la CMIT dans Kathon rend ce produit beaucoup plus irritant et réactif sur le plan biologique que la MIT seule. Des données tirées d'études sur la concentration causant la dépression respiratoire chez 50 % des sujets (DR_{50}) ont aussi été citées à l'appui de cette affirmation. Il faudrait envisager de réduire le facteur d'incertitude global, étant donné que Kathon cause une irritation accrue des voies respiratoires comparativement à la MIT.

Réponse : Il a été noté que, contrairement à la toxicité aiguë par voie orale, la toxicité aiguë par inhalation de la MIT est à peu près égale à celle du mélange CMIT-MIT. Cette observation indique qu'il pourrait y avoir moins de différences entre les deux composés sur le plan de la toxicité par inhalation que par les autres voies. La question de la réduction du facteur d'incertitude global a déjà été abordée ci-dessus.

8) Le demandeur a indiqué que le facteur d'incertitude supplémentaire de 3 proposé pour l'extrapolation de l'exposition par inhalation de courte durée à l'exposition par inhalation de longue durée et pour la conversion en une dose systémique n'était pas nécessaire, car les seuls effets observés dans l'étude de 90 jours sur l'inhalation de Kathon étaient l'irritation des voies respiratoires. Le demandeur a aussi souligné que les irritations par contact localisées dépendaient de la concentration et non du temps, ce qui voudrait dire que l'irritation ne s'aggraverait pas au fil du temps si l'exposition était maintenue sous les seuils d'irritation.

Réponse : L'étude de 90 jours par inhalation a été retenue pour le critère d'effet toxicologique de l'exposition par inhalation de longue durée, car elle porte sur la voie d'exposition d'intérêt et sa DSENO est considérablement inférieure à celle de l'étude de 24 mois sur l'exposition par voie orale à Kathon. L'exposition chronique à un irritant respiratoire peut causer plusieurs effets sur la santé qui sont plus débilissants que les simples irritations des voies respiratoires observées à la suite d'expositions de plus courte durée. Des effets systémiques ont également été notés dans cette étude, comme il a déjà été indiqué. La prise de poids corporel revient constamment dans la base de données, si bien qu'elle ne peut pas être considérée comme secondaire à une irritation locale en l'absence d'autres preuves à cet effet. De plus, les études sur l'administration de Kathon ont révélé des effets liés à la durée d'exposition : l'ARLA a entre autres observé une diminution de l'ordre de 2,5 fois des DSENO entre les études de 90 jours et de 24 mois sur l'exposition par voie orale. Les données indiquant l'existence d'effets liés à la durée justifient l'application d'un facteur supplémentaire pour l'utilisation d'une étude de courte durée au lieu d'une étude chronique, selon les politiques générales de l'ARLA.

L'ARLA fait remarquer que l'étude sur l'inhalation de Kordek serait plus indiquée pour orienter l'évaluation des risques. Une étude de durée appropriée serait nécessaire pour aborder la question des effets liés à la durée d'exposition dans le cas de l'inhalation.

9) Dans ses commentaires, de même que dans d'autres discussions avec l'ARLA au sujet de l'étude de 90 jours sur l'exposition par inhalation, le demandeur a émis des réserves sur la validité scientifique de la conversion d'une valeur de concentration ayant produit un effet au point de contact en une valeur systémique (mg/kg p.c./jour).

Réponse : L'ARLA reconnaît que ce point soulevé par le demandeur n'est pas dénué de fondement, mais elle ne considère pas que son approche soit trop prudente (compte tenu des rythmes respiratoires, des rapports de surface et de masse entre l'humain et le rat, etc.).

L'ARLA est au courant, et examine, d'autres approches d'évaluation des risques par inhalation, notamment celle adoptée par la United States Environmental Protection Agency (EPA), qui consiste à appliquer un ajustement dosimétrique pour convertir les concentrations d'exposition des études chez l'animal en concentrations équivalentes chez l'humain. Cependant, aucune modification n'a encore été apportée à l'approche actuelle de l'ARLA.

Toxicité pour la reproduction

10) Le demandeur est en profond désaccord avec la conclusion de l'ARLA selon laquelle des effets sur la reproduction ont été observés dans l'étude sur la reproduction de deux générations. Plus particulièrement, le demandeur questionne l'interprétation de l'ARLA au sujet des critères d'effet suivants : a) effets sur le poids corporel et sur la consommation d'aliments; b) modification du poids des organes; c) diminution des sites d'implantation; d) retard de la maturation sexuelle. Le demandeur considère que certains de ces critères d'effet sont secondaires à la diminution de la consommation d'eau ou à la modification du poids corporel et que d'autres se situent à l'intérieur des limites des données de contrôle historiques et/ou ne sont pas statistiquement significatifs, comme il est expliqué en détail ci-dessous.

Réponse : L'ARLA a conclu que les deux études présentées sur la toxicité de la MIT pour la reproduction de deux générations avaient montré des signes de toxicité maternelle, de toxicité pour la reproduction et de toxicité pour les petits à la plus forte dose mise à l'essai (1 000 ppm). Il importe de noter que les données de contrôle historiques propres à la voie d'exposition n'ont pas été fournies.

a) Le demandeur a indiqué que la diminution de la prise de poids corporel et de la consommation d'aliments était secondaire à la diminution de la consommation d'eau.

Cette position est rejetée, comme il a été expliqué précédemment dans les réponses au sujet des autres études toxicologiques.

b) Le demandeur a indiqué que la modification du poids des organes était généralement secondaire à la diminution du poids corporel et que, dans de nombreux cas, le poids des organes se situait à l'intérieur des limites des données de contrôle historiques. De plus, dans bien des cas, les modifications notées par l'ARLA concernaient le poids relatif, sans modification correspondante au chapitre du poids absolu ou de l'histopathologie.

La modification du poids absolu des ovaires et de l'hypophyse est considérée par l'ARLA comme liée au traitement, car : 1) il est peu probable que le poids de l'hypophyse et des ovaires varie de façon proportionnelle aux modifications du poids corporel; 2) les deux sexes et/ou les deux générations ont présenté des diminutions, quoique légères, du poids absolu de l'hypophyse et des ovaires, et plus important encore 3) une corrélation fonctionnelle a été établie entre, d'une part, la diminution du poids des ovaires et de l'hypophyse et, d'autre part, la diminution des implantations et le retard de la maturation sexuelle. Par conséquent, bien qu'elles ne soient pas statistiquement significatives, les diminutions observées du poids absolu des ovaires et de l'hypophyse sont considérées comme biologiquement pertinentes.

Chez les femelles F₁, les poids absolu et relatif de l'utérus ont augmenté à la plus forte dose. Cet effet a été confirmé par la distension de la cavité utérine, ce qui laisse penser qu'il était lié au traitement. Bien qu'ils ne soient pas statistiquement significatifs, ces effets sont considérés comme biologiquement pertinents. L'ARLA a noté des effets possibles liés au traitement au niveau de la prostate, des vésicules séminales et de la queue de l'épididyme, qui ont été mis en évidence par l'augmentation du poids relatif de ces tissus.

La plupart des modifications du poids des organes de reproduction ont été observées sur plusieurs générations et/ou chez les deux sexes, et elles sont survenues parallèlement à la diminution de la fertilité de la génération F₁ et au retard de la maturation sexuelle chez ces mêmes animaux; il y a donc tout lieu de croire qu'elles étaient liées au traitement à la plus forte dose.

Il semble qu'il y a une erreur dans le texte du Projet de décision d'homologation, à savoir que le traitement aurait influé sur le poids des reins chez les animaux de la génération parentale. L'ARLA convient que les augmentations du poids relatif des reins sont vraisemblablement secondaires à des diminutions du poids corporel.

L'ARLA n'est pas d'avis qu'il existait suffisamment de données permettant de conclure que la modification du poids du thymus et de la rate chez les petits était secondaire à la modification du poids corporel. Chez les petits de la génération F_2 , les poids tant absolu que relatif de la rate étaient réduits chez les femelles exposées à la plus forte dose. Les poids absolu et relatif du thymus étaient réduits chez les femelles de la génération F_1 exposées à la plus forte dose. Les petits de la génération F_2 des deux sexes ont présenté une diminution du poids du thymus à la plus forte dose. Dans tous les cas, les modifications du poids absolu étaient statistiquement significatives. Bien que les tissus aient été conservés pour d'éventuelles analyses, aucun examen histopathologique de la rate ni du thymus n'a été effectué dans le cadre de ce projet. Ces effets sont donc considérés comme liés au traitement. De plus, bien que le demandeur ait affirmé que les valeurs du poids du thymus et de la rate se situaient à l'intérieur des limites des données de contrôle historiques, comme il est indiqué ci-dessus, il est impossible de valider ce point de vue, puisque les données de contrôle historiques propres à la voie d'exposition n'ont pas été fournies.

c) Le demandeur n'était pas d'accord avec la conclusion selon laquelle des modifications liées au traitement ont touché le nombre de sites d'implantation et le nombre de petits nés (génération F_2), car aucune modification statistiquement significative n'est ressortie dans ces critères d'effet par rapport aux valeurs de contrôle, les valeurs se situaient à l'intérieur des limites des données historiques et aucune autre modification n'a été notée concernant les performances de reproduction.

On a observé une diminution du nombre moyen de sites d'implantation (génération F_2) à la plus forte dose, de même qu'une diminution correspondante du nombre moyen de petits nés (génération F_2) à cette dose. Bien qu'ils ne soient pas statistiquement significatifs, ces effets sont considérés comme liés au traitement et nocifs. Le demandeur a indiqué que les valeurs de ces critères d'effet se situaient à l'intérieur des limites des données historiques; cependant, l'ARLA considère qu'il est impossible de valider ce point de vue, puisque les données historiques propres à la voie d'exposition n'ont pas été fournies. Enfin, aucune numération des follicules en croissance et des corps jaunes, qui aurait fourni une évaluation plus complète des effets de la MIT sur la fertilité, n'a jamais été effectuée.

d) Le demandeur a laissé entendre que les modifications concernant la séparation balano-préputiale et l'ouverture vaginale chez les petits de la génération F_1 exposés à la plus forte dose étaient associées à des diminutions de la prise de poids pondéral pendant cette même période. De plus, il a signalé qu'aucune modification de la distance ano-génitale, qu'il estime être un critère plus sensible, n'avait été observée chez l'un ou l'autre des sexes des petits de la génération F_2 .

La maturation sexuelle a été retardée tant chez les mâles que chez les femelles à la plus forte dose. La séparation balano-préputiale et l'ouverture vaginale ont été retardées de 2,5 et 2,6 jours, respectivement. Il est peu probable que ces modifications aient été attribuables à la diminution du poids corporel des petits, compte tenu de l'écart marginal avec le poids corporel des témoins mâles et femelles (diminutions du poids corporel de 5,6 % chez les mâles et de 4,8 % chez les femelles). Des modifications beaucoup plus importantes du poids corporel sont nécessaires pour retarder la maturation sexuelle. Par conséquent, le retard de la maturation sexuelle est considéré comme un effet indésirable qui est probablement lié aux diminutions observées du poids de l'hypophyse.

L'ARLA n'est pas d'avis que la distance ano-génitale est un « critère plus sensible » que ceux liés à la maturation sexuelle abordés ci-dessus. Ces critères devraient être examinés séparément (bien que chacun d'entre eux puisse être induit par le système endocrinien).

Dans l'ensemble, en ce qui concerne l'étude sur la toxicité pour la reproduction, l'ARLA conclut ce qui suit :

La dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) parentale est de 69 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 93 mg/kg p.c./jour chez les femelles, d'après les effets observés sur le poids corporel et sur le poids des organes. La DSENO parentale est de 15 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 22 mg/kg p.c./jour chez les femelles.

La DMENO pour la reproduction est de 93 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution observée du nombre de sites d'implantation et du nombre moyen de petits nés à la génération F₂. La DSENO pour la reproduction est de 22 mg/kg p.c./jour.

La DMENO pour les petits est de 69 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 93 mg/kg p.c./jour chez les femelles, d'après les effets sur le poids corporel et le poids des organes ainsi que les retards de la maturation sexuelle observés chez les deux sexes. La DSENO pour les petits est de 15 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 22 mg/kg p.c./jour chez les femelles.

Toxicité pour le développement

11) Le demandeur était en désaccord avec la conclusion de l'ARLA selon laquelle la comparaison des études sur la toxicité pour le développement chez le rat indiquait que la MIT était légèrement plus toxique que le mélange CMIT-MIT chez les mères. Il a laissé entendre que cette divergence de points de vue pouvait être attribuable à une mauvaise compréhension de la manière dont les doses avaient été exprimées dans l'étude concernant le mélange CMIT-MIT.

Réponse : L'ARLA remercie le demandeur pour cette précision. Le commentaire concernant la toxicité légèrement supérieure de la MIT chez les rates aurait dû être simplement formulé comme suit :

« La comparaison des deux produits chimiques chez le rat ne semble indiquer aucune différence significative sur le plan de la toxicité pour le développement. »

12) Le demandeur était en désaccord avec les conclusions de l'ARLA concernant les effets toxiques pour le développement dans les études menées chez le lapin avec le mélange CMIT-MIT. Il a fait remarquer que : [traduction] « En ce qui concerne la première étude (menée avant l'établissement de lignes directrices ou de bonnes pratiques de laboratoire), l'ARLA a indiqué dans son rapport que le mélange CMIT-MIT a causé des malformations cardiaques; cependant, selon le rapport, ces observations se limitaient au groupe témoin traité par l'excipient Mg-sel. L'ARLA note aussi une hausse de l'incidence des cas de côtes surnuméraires et d'ossification incomplète des sternèbres; cependant, ces observations étaient plus fréquentes dans le groupe témoin et dans le groupe témoin traité par l'excipient Mg-sel que dans tout groupe expérimental. En ce qui concerne la seconde étude sur la toxicité pour le développement menée chez le lapin avec le mélange CMIT-MIT, qui était conforme aux lignes directrices et aux bonnes pratiques de laboratoire en vigueur, les DSENO maternelle et embryofœtale étaient de 2 et de 8 mg/kg/jour, respectivement. »

Réponse : Les incidences accrues des cas de malformation cardiaque, de côtes surnuméraires et d'ossification incomplète des sternèbres ont été observées dans la plus récente étude menée en 1992, et non dans l'étude de 1977 qui précédait l'adoption des bonnes pratiques de laboratoire. Les DSENO maternelle et embryofœtale de 2 et de 8 mg/kg p.c./jour ont été établies dans l'étude de 1992, et non dans celle de 1977. Il semble que le demandeur et l'ARLA aient utilisé les termes « première étude » et « seconde étude » pour désigner des études différentes. Par souci de clarté, le texte du Projet de décision d'homologation aurait dû être formulé comme suit :

« Au cours de la première étude, effectuée en 1992, tous les animaux exposés à la dose élevée... »

Et :

« Dans la seconde étude, réalisée en 1977 sur différentes lignées de lapins, on a observé une mortalité, des effets sur le poids corporel... »

^a Veuillez consulter les publications suivantes : 1) EPA (1994). *Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry*. United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC. EPA/600/8-90/066F; 2) USEPA (2002). *A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes*. United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum, Washington, DC. EPA/630/P-02/002F.

Absorption cutanée

13) Le demandeur s'est dit préoccupé par l'absence de considération accordée à l'étude sur l'absorption cutanée in vitro chez l'humain.

Réponse : Plusieurs organismes membres de l'ALENA (ARLA, California Department of Pesticide Regulation [CalDPR] et EPA) conviennent qu'à elles seules, les études sur l'absorption cutanée in vitro chez l'humain n'ont pas été suffisamment validées pour être utilisées dans l'estimation de l'exposition systémique dans le cadre d'une évaluation des risques. Cependant, l'ARLA et le CalDPR utilisent actuellement de façon limitée des données in vitro concernant l'humain (par exemple, des données complémentaires telles que le rapport humain-rat sur le plan de l'absorption cutanée et la détermination des effets de la formulation).

L'ARLA a examiné l'étude (non publiée) de 2005 présentée par le demandeur, qui portait sur l'absorption d'eau et de trois formulations à travers un épiderme humain (in vitro). En plus de l'absence de données in vivo justificatives concernant le rat, l'étude comportait les limites suivantes :

- Contrairement à ce qui est indiqué dans la ligne directrice 428 de l'OCDE, aucun composé étalon standard n'a été mis à l'essai pour confirmer la reproductibilité des résultats de l'étude.
- Aucun détail n'a été fourni sur la dilution de la solution concentrée. Il n'est pas clair si un composé sans étiquette a été utilisé dans la dilution.
- La quantité de résidus retenus par la peau pourrait avoir été influencée en partie par le fait que les échantillons de peau avaient été congelés, ce qui aurait favorisé l'accumulation de résidus sur la peau.
- Comme il n'est pas clair si la substance à l'essai était pure ou préparée, on ne sait pas si le produit à l'essai est représentatif du produit proposé.
- Le rapport de l'étude ne fournit aucun détail sur la méthode d'application de la substance à l'essai sur les échantillons de peau. Par conséquent, on ignore si la présence de résidus a été vérifiée sur le dispositif d'application.
- Le rapport de l'étude ne fournit aucun détail sur l'historique des échantillons de peau humaine (par exemple, sexe et âge des donneurs, site de prélèvement).
- Les calculs employés pour établir les doses nominales des produits préparés non dilués ne sont pas précisés.
- Les résultats présentés dans le tableau 4 au sujet de la couche cornée sont différents de ceux présentés dans les tableaux en annexe. On ne sait pas si des facteurs de correction ont été utilisés, puisque le rapport n'en décrit aucun.
- Il n'est pas indiqué si la matière à l'étude était soluble dans le liquide récepteur. Les ingrédients du liquide récepteur n'ont pas non plus été précisés.
- Bien que les valeurs mesurées ne se soient pas situées sous la limite de quantification (LQ), les valeurs de la LQ et de la limite de détection (LD) n'ont pas été fournies.
- Aucune justification n'a été présentée pour la mise à l'essai de produits préparés (shampooing, lotion pour le corps et crème pour le visage).
- Les données brutes et les courbes d'étalonnage n'ont pas été fournies.